

⑫ 公開特許公報 (A) 昭61-137856

⑬ Int.Cl.
C 07 C 163/00
A 61 K 31/28識別記号
7188-4H
A B E
A B N

⑭ 公開 昭和61年(1986)6月25日

※審査請求 未請求 発明の数 3 (全11頁)

⑮ 発明の名称 メルカプタン誘導体およびその製造方法

⑯ 特願 昭60-267590

⑰ 出願 昭60(1985)11月29日

優先権主張 ⑪ 1984年11月29日 ⑫ 西ドイツ (DE) ⑬ P3443467.4

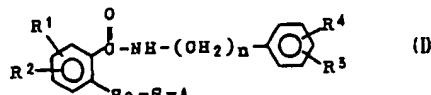
⑯ 発明者 ノルベルト・デロイ ドイツ連邦共和国デ-5020フレヒエン・バツヘム・アン
デアホルツヘツケ11⑯ 出願人 アー・ナツターマン・
ウント・シー・ゲゼル
シャフト・ミット・ベ
シユレンクテル・ハフ
ツング⑯ 代理人 弁理士 高木 千嘉 外2名
最終頁に続く

明細書

1. 発明の名称 メルカプタン誘導体およびその
製造方法

2. 特許請求の範囲

1) 一般式(I)



〔式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一かまたは異なり、そして独立して水素、ハロゲン、 0_{1-4} -アルキル、 0_{1-3} -アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 0_{1-2} -アルコキシカルボニル、カルボキシ- 0_{1-4} -アルキル、 0_{1-2} -アルコキシカルボニル- 0_{1-4} -アルキルを表わし、また A は1~3個のカルボキシ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシアルキルカルバモイル

ル基により置換され得る1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル基(ここで官能性の修飾可能なカルボキシル基は 0_{1-3} -アルコールでエステル化することができる)、またはフェニル、カルボキシフェニル、アルコキシカルボニルフェニル、ビリジルまたはピリジルアルキル基であり、そして n は0または1である】

で示されるメルカプタンの8-(カルバモイル-フェニルセレニル)誘導体。

2) 特許請求の範囲第1項記載の、式(I)

〔式中

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一かまたは異なり、そして独立して水素、弗素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、 0_{1-2} -アルコ

キシカルボニル、カルボキシ- $\text{O}_{1\sim 4}$ -アルキル、 $\text{O}_{1\sim 2}$ -アルコキシカルボニル- $\text{O}_{1\sim 4}$ -アルキルであり、そして

▲は1～3個のカルボキシ、ヒドロキシ、メルカブト、カルボキシアルキルカルバモイル基により置換され得る1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル基(ここで官能性の修飾可能なカルボキシル基はエステル化することができる)、またはフェニル、カルボキシフェニル、アルコキシカルボニルフェニル、ピリジルまたはピリジルアルキル基であり、そして

□は0または1である)で示されるメルカブタンの R -(カルバモイル-フェニルセレニル)誘導体。

3) 特許請求の範囲第1項記載の式(I)

〔式中、

□は0または1である〕

で示されるメルカブタンの R -(カルバモイル-フェニルセレニル)誘導体。

4) 特許請求の範囲第1項記載の式(I)

〔式中、

R^1 、 R^2 は同一かまたは異なり、そして独立して水素、弗素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロを表わし、そして

R^3 、 R^4 は同一かまたは異なりそして独立して水素、弗素、塩素、メトキシ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、 $\text{O}_{1\sim 2}$ -アルコキシカルボニル、カルボキシ- $\text{O}_{1\sim 4}$ -アルキル、 $\text{O}_{1\sim 2}$ -アルコキシカルボニル- $\text{O}_{1\sim 4}$ -アルキルを表わし、そして

▲はフェニル、カルボキシフェニル、メトキシカルボニルフェニル、ピリジルまたはビ

R^1 、 R^2 は同一かまたは異なり、そして独立して水素、弗素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロを表わし、そして

R^3 、 R^4 は同一かまたは異なり、そして独立して水素、弗素、塩素、メチル、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、 $\text{O}_{1\sim 2}$ -アルコキシカルボニル、カルボキシ- $\text{O}_{1\sim 4}$ -アルキル、 $\text{O}_{1\sim 2}$ -アルコキシカルボニル- $\text{O}_{1\sim 4}$ -アルキルを表わし、そして

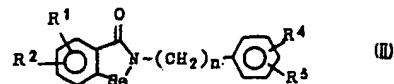
▲は1～3個のカルボキシ、ヒドロキシ、メルカブト、カルボキシアルキルカルバモイル基により置換され得る1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル基(ここで官能性の修飾可能なカルボキシル基はエステル化することができる)を表わし、そして

リジルメチル基を表わし、そして

□は0または1である〕

で示されるメルカブタンの R -(カルバモイル-フェニルセレニル)誘導体。

5) 塩素化炭化水素に懸滴したまたはトリフルオロ酢酸に溶解した式(IV)



(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および□は式(I)で与えられた意味を有する)

で示される1,2-ベンゾイソセレナゾロンを12～24時間搅拌しながら室温で、式IV



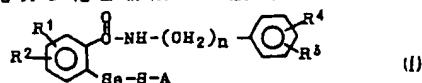
(式中 Aは式(I)で与えられた意味を有する)で示されるメルカブタンと反応させることを特徴とする特許請求の範囲第1～4項のいずれかに記載の式(I)の化合物の製造方法。

6) 活性成分としての特許請求の範囲第1~4項のいずれかに記載の式(I)の化合物を通常の製造賦形剤および担体と混合してなる薬学的製剤。

5. 発明の詳細な説明

本発明は、価値ある薬理特性により特許付けられる脂肪族および芳香族メルカプタンの新規式(I) (カルバモイル-フェニルセレン)誘導体およびそれらの製造方法およびそれらの活性成分としての薬学的組成物への使用に関する。それらは、特に、活性酸素代謝物の形成増大による細胞損傷を原因とする病気、例えば肝欠陥、心梗塞、炎症、放射線欠陥などの治療に用いることができる。

本発明の化合物は、一般式(I)



式(I)中、
nは0または1である]

に相当する。

ハロゲンとは弗素、塩素、臭素を意味する。1~4個の炭素原子を有するアルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2-ブチル、第3-ブチルを挙げることができ、1~3個の炭素原子を有するアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシを用いることができる。

R¹、R²、R³、R⁴が同一かまたは異なりそして独立して水素、弗素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、カルボキシ、C_{1~2}-アルコキシカルボニル、カルボキシ-C_{1~4}-アルキル、C_{1~2}-アルコキシカルボニル-C_{1~4}-アルキルまたはニトロを表わす化合物が好ましい。R¹、R²が同一かまたは異なりそして独立的に水素、弗素、塩素、メチル、

メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルまたはニトロを表わし、一方R³、R⁴が水素、メトキシまたはヒドロキシを表わす化合物が特に好ましい。

Aは1~3個のカルボキシ、ヒドロキシ、メルカブト、カルボキシアルキルカルバモイル基により置換される1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル基(ここで、官能性の修飾可能なカルボキシル基はC_{1~C3}-アルコールでエステル化することができる)、またはフェニル、カルボキシフェニル、アルコキシカルボニルフェニル、ビリジルまたはビリジルアルキル基であり、そして

メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルまたはニトロを表わし、一方R³、R⁴が水素、メトキシまたはヒドロキシを表わす化合物が特に好ましい。Aは反応に用いられるメルカブト化合物、例えばエチルメルカブタン、メルカブト-酢酸、2-メルカブトプロピオン酸、3-メルカブトプロピオン酸、メルカブト-酢酸メチルエステル、メルカブト-酢酸エチルエステル、2-メルカブトプロピオン酸メチルエステル、3-メルカブトプロピオン酸メチルエステル、2-メルカブトプロピオニルグリシン、2-メルカブトプロピオニルグリシンエチルエステル、メルカブトコハク酸、3-メルカブト-1,2-ブロパンジオール、スレオ-1,4-ジメルカブト-2,3-ブタンジオール、チオフェノール、チオサリチル酸、チオサリチル酸メチルエステル、2-メルカブトビリジン、3-メルカブト

メチルピリジンなどの残基に相当する。掌性中心を含む式(I)の化合物は、ラセミ体として、または出発物質に応じてD-またはL-エナンチオマーの形で存在しうる。ラセミ体を分割したいときは、適当な光学活性塩基を用いてジアステレオマー塩の形成を経由する自体知られた方法を用いるか、または光学活性カラム材料を用いたクロマトグラフィにより都合よくそれを行うことができる。

本発明の化合物の例は次のとおりである。

8 - (2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル) - エチルメルカプタン、

8 - [2 - (2 - フルオロフェニルカルバモイル) - フエニルセレニル] - エチル - メルカプタン、

8 - (2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル) - メルカプト - 酢酸エチルエステル、

8 - (2 - フエニルカルバモイル - 5 - クロロ - フエニルセレニル) - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン、

8 - (2 - フエニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フエニルセレニル) - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン、

8 - [2 - (4 - ニトロフェニルカルバモイル) - フエニルセレニル] - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン、

8 - [2 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - フエニルセレニル] - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン、

8 - (2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル) - 3 - メルカプトプロピオニルグリシン、

8 - (2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル) - 3 - メルカプトプロピオニルグリ

8 - (2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル) - 3 - メルカプトプロピオン酸、

8 - (2 - フエニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フエニルセレニル) - 3 - メルカプトプロピオン酸、

8 - (2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル) - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン、

8 - (2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル) - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシンエチルエステル、

8 - [2 - (3 - フルオロフェニルカルバモイル) - フエニルセレニル] - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン、

8 - [2 - (4 - メトキシフェニルカルバモイル) - フエニルセレニル] - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン、

シンエチルエステル、

8 - (2 - フエニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フエニルセレニル) - 3 - メルカプトプロピオニルグリシン、

8 - [2 - (4 - ニトロフェニルカルバモイル) - フエニルセレニル] - 3 - メルカプトプロピオニルグリシン、

8 - (2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル) - DL - メルカプトコハク酸、

8 - [2 - (3 - フルオロフェニルカルバモイル) - フエニルセレニル] - DL - メルカプトコハク酸、

8 - [2 - (4 - メトキシフェニルカルバモイル) - フエニルセレニル] - DL - メルカプトコハク酸、

8 - (2 - フエニルカルバモイル - 5 - クロロ - フエニルセレニル) - DL - メルカプトコハ

タ酸、

8 - (2 - フエニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フエニルセレニル) - DL - メルカブトコハク酸、

8 - [2 - (4 - ニトロフェニルカルバモイル) - フエニルセレニル] - DL - メルカブトコハク酸、

8 - [2 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - フエニルセレニル] - DL - メルカブトコハク酸、

8 - [2 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フエニルセレニル] - DL - メルカブトコハク酸、

8 - [2 - (4 - ニトロフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フエニルセレニル] - DL - メルカブトコハク酸、

8 - [2 - (3,4 - ジクロロフェニルカルバ

8 - [2 - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フエニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フエニルセレニル] - DL - メルカブトコハク酸、

8 - (2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル) - DL - スレオ - 1,4 - ジメルカブト - 2,3 - プタンジオール、

8 - (2 - ベンジルカルバモイル - フエニルセレニル) - メルカブト酢酸、

8 - (2 - ベンジルカルバモイル - 6 - メトキシ - フエニルセレニル) - メルカブト酢酸、

8 - (2 - ベンジルカルバモイル - 6 - メトキシ - フエニルセレニル) - DL - 2 - メルカブトプロピオニル酸、

8 - (2 - ベンジルカルバモイル - フエニルセレニル) - DL - 2 - メルカブトプロピオニルグリシン、

8 - (2 - ベンジルカルバモイル - 6 - メト

モイル) - 6 - メトキシ - フエニルセレニル]

- DL - メルカブトコハク酸、

8 - [2 - (3,4 - ジフルオロフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フエニルセレニル] - DL - メルカブトコハク酸、

8 - [2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フエニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フエニルセレニル] - DL - メルカブトコハク酸、

8 - [2 - (3,4 - ジメトキシフェニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フエニルセレニル] - DL - メルカブトコハク酸、

8 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フエニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フエニルセレニル] - DL - メルカブトコハク酸、

8 - [2 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フエニルカルバモイル) - 6 - メトキシ - フエニルセレニル] - DL - メルカブトコハク酸、

キシ - フエニルセレニル] - DL - 2 - メルカブトプロピオニルグリシン、

8 - (2 - ベンジルカルバモイル - フエニルセレニル) - 3 - メルカブトプロピオニルグリシン、

8 - (2 - ベンジルカルバモイル - 6 - メトキシ - フエニルセレニル) - 3 - メルカブトプロピオニルグリシン、

8 - (2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル) - チオフェノール、

8 - [2 - (4 - ニトロフェニルカルバモイル) - フエニルセレニル] - チオフェノール、

8 - (2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル) - メルカブトサリチル酸、

8 - (2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル) - メルカブトサリチル酸メチルエス

8 - (2-フェニルカルバモイル-フェニルセレン) - 2-メルカプトピリジン。

本発明の物質は、グルタチオン-ペルオキシダーゼ様特性を示し、そしてこの酵素にとつて代わることができ、またそれによつてメルカプタン(例えばグルタチオン)と協働して活性酸素代謝物の有害な作用を防止することができる。

セレンウム依存性グルタチオン(GSH)-ペルオキシダーゼ(Px)はH₂O₂の、および有機ハイドロペルオキシドの還元を触媒する。すなわち

$$2 \text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{\text{GSH-Px}} \text{GSSG} + 2\text{H}_2\text{O}$$

$$2 \text{GSH} + \text{ROOH} \xrightarrow{\text{GSH-Px}} \text{GSSG} + \text{ROH} + \text{H}_2\text{O}$$

セレンウム含有酵素は細胞を過酸化から守り、またアラキドン酸代謝の調整に重要な役割を果している(G.C.Reddy, B.J.Massaro, Fundam. and Appl. Toxicology(3), 9-10(1983), 431-436頁、およびL.Flohé, Free Radicals in Biology, Vol.

保護系は過剰負荷となる。これは、スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、そして特に、それぞれの酵素成分グルタチオン-ペルオキシダーゼを用いたグルタチオン-レドックス系を含む。後者の主要系は極めて重要な系である。何故ならばそれは有機過酸化物および過酸化水素の両方を解毒できるからである。この系は損傷をうけていない肝機能に重要な役割を果していること(Wendel et al, Biochemical Pharmacology, Vol.31, 3601頁(1982)参照)、および例えば、実験的肝損傷の程度はこの系に依存する、すなわち、一方においては肝臓のグルタチオン含有量に、そして他方では、酵素グルタチオン-ペルオキシダーゼの活性に依存する。全身性(generic)の炎症の過程で、この肝臓保護メカニズムは本質的に低下し(Bragt et al, Agents and Actions, Supp. 17:214頁(1980)参照)、そのため肝臓の

V.W.A.Pryor 著, 1982, Academic Press, 223-254

頁参照)。

グルタチオンペルオキシダーゼはそれぞれの組織の細胞傷害および最終的には壞死が過酸化物(例えばリポイド過酸化物および過酸化水素)の形での活性酸素代謝物形成の増大により生じるすべての病気において役割を演じている。このいわゆる「酸化的ストレス(oxidative stress)」は、例えば、(炎症または自己免疫反応により、アルコールによりまたは医薬により誘発される)肝臓病のみならず他の病気、例えば心便塞などにみることができる。心便塞の後、傷害領域に白血球が移動しそして細胞破壊に伴つて前述の活性酸素の放出が増大することは知られている。最終的には、これは組織の進行性分解に到る。

このような場合に、様々な過酸化物および活性酸素分解酵素よりなる重要な天然に存在する

「酸化的ストレス」は増大してしまう。

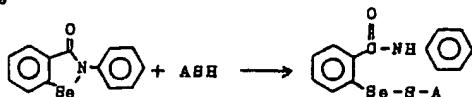
反応性酸素代謝物は炎症の中介物として極めて重要な役割を果している。それらは、白血球遊走性(leucotaxis)、血管透過性、結合組織の傷害、乾癬(psoriasis)および免疫複合体/補体誘起作用および虚血領域への再流入が原因する損傷に関与するものと思われる(L.Flohé et al, The Pharmacology of Inflammation, II. Bonta et al 著, Handbook of Inflammation, vol 5, Elsevier, Amsterdam, 255-270頁参照)。

更にまた、イオン化放射線照射後の損傷は、ラジカルの形成および活性酸素代謝物に起因する。従つて、化学的な細胞保護ルートはグルタチオン/グルタチオンペルオキシダーゼ系の強化である。

グルタチオンペルオキシダーゼ活性の測定は、A.Wendel の方法(A.Wendel, Methods in Enzy-

mology, vol. 77, 325-333 (1981) 参照)により行つた。この実験ではメルカプタン濃度は Ellmans 試薬により測定される。

この場合の還元剤はグルタチオンではなく、それぞれの化合物の合成に用いられたメルカプタン含有物質である。驚くべきことに、今般、式 I で示される本発明化合物がグルタチオニペルオキシダーゼ様活性を有することを見出した。2-フェニル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3, (2B)-オノの例では、次式に従つて進行する。

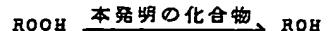


A = メルカプタン残基

グルタチオニペルオキシダーゼ様活性

試験管内実験で、ペルオキシダーゼ分解の触媒作用を試験した。本発明の化合物は、グルタ

チオニペルオキシダーゼにとつて代わり得ることができるることを見出した。



反応速度は、A.Wendel の方法により測定した (A.Wendel, Methods in Enzymology, vol. 77, 325-333 頁 (1981) 参照)。基準物質として、S- (2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル) - グルタチオニペルオキシドの存在下では、 1.17×10^4 単位/モルの反応率が得られる。この活性を比較のために 100 % とする。

	触媒活性(%)
S- (2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル)-DL-スレオ-1,4-ジメルカブト-2,3-ブタンジオール	390
S- (2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル) - チオフェノール	28
S- (2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル) - 3-メルカブトプロピオン酸	47
S- (2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル) - メルカブト酢酸エチルエス	330
S- [2- (4-ニトロフェニルカルバモイル)-フェニル-セレニル] - チオフェノール	67
S- (6-メトキシ-2-フェニルカルバモイル) - フェニル-セレニル-DL-スレオ-1,4-ジメルカブト-2,3-ブタンジオール	580

本発明の化合物は、コブラ蛇毒因子により誘発させたラット趾の浮腫をも阻害する。

測定には、S.Leyck, E.Etachenberg, V.Hadding および J.Winkelmann, Agents and Actions, vol. 13, 5/6 (1983) の方法を用いる。

浮腫を誘発するために、コブラ蛇毒を 0.1 ml の水サブプランター (subplantar) の容量として、150~200 mg の重量を有する雄性 Han-Vistar 系ラットの左後趾に注射した。

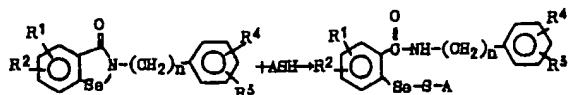
浮腫の測定は、浮腫誘発直前およびその 3 時間後に、容積描記装置を用いて行う。単一群について得られる差を測定しそして未処理対照に対する変化率(%)を測定する。結果を次の表に掲げる。

物質	抗炎症活性(%) 用量 100 mg/只、 筋注
S- (2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル) - エチルメルカブト	- 32
S- (2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル) - DL-2-メルカブトブロピオニルグリシン	- 71
S- (2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル) - DL-メルカブトコハク酸	- 84
S- [2- (4-ニトロフェニルカルバモイル)-フェニルセレニル] - チオフェノール	- 20

8-(2-フエニルカルバモイル-フェニルセレニル)-3-メルカプトブロピオン^酸 - 52

8-(2-フエニルカルバモイル-フェニルセレニル)-チオエノール - 25

本発明の化合物の製造は、それぞれ DE-08 30 27 073, DE-08 30 27 074 および DE-08 30 27 075 の方法に従つて得られる式Ⅱの 1,2-ベンズイソセレナゾロンをメルカプタンと反応させることにより行われる。



II

I

それぞれのメルカプタンとの反応は、1,2-ベンズイソセレナゾロンの塩素化炭化水素例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン中の懸濁液中で、またはトリフルオロ酢酸溶液中で12~24時間室温で搅拌しながら行われる。反応に用いられるメルカプタンは既知化

測定装置を用いて測定しそして攝氏で示された補正されていない。

実施例 1

8-(2-フエニルカルバモイル-フェニルセレニル)-エチルメルカプタン

5g(1.82ミリモル)の2-フエニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンを150mlのクロロホルム(わずかに部分的に可溶であるにすぎない)に懸濁する。この懸濁液に2g(3.22ミリモル)のエチルメルカプタンを滴加する。透明な溶液が得られ、そして搅拌を一夜続ける。溶液を蒸発させ、そして残留物を100mlのヘキサンで処理する。得られた結晶を吸引沪過しそして50mlのヘキサンで洗浄する。

収量: 5.2g(理論値の85%)。融点(m.p.)

127~129°C

合物である。

本発明は、式Ⅰの化合物を含有する薬学的製剤にも関する。本発明の薬学的製剤は、薬学的に活性な化合物を単独で、または通常の薬学的に許容しうる担体材料と共に含有する経腸(例えば経口または直腸経由)および非経腸投与用のものである。好都合には、活性成分の薬学的製剤は、所望の投与に適合した単一用量の形、例えば錠剤、ドレジュ(dragees)、カプセル、坐剤、顆粒剤、溶液乳化液または懸濁液として存在する。本発明物質の用量は通常1日当たり10~1000mg、好ましくは30~300mgであり、そして投与は単一用量として、あるいは1日あたり複数の部分的用量、好ましくは2つまたは3つの部分的用量として行うことができる。

本発明の化合物の製造例を次の実施例で詳述する。そこに示される融点は Büchi 510-融点

実施例 2

8-(2-フエニルカルバモイル-フェニルセレニル)-メルカプトサリチル酸

実施例1と同様にして5g(1.82ミリモル)の2-フエニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンおよび2.8g(1.82ミリモル)のメルカプトサリチル酸から製造される。

収量: 5g(理論値の64.3%)。m.p. 239~241°C

実施例 3

8-(2-フエニルカルバモイル-フェニルセレニル)-メルカプトサリチル酸メチルエステル

実施例1と同様にして5g(1.82ミリモル)の2-フエニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンおよび3.1g(1.84ミリモル)のメルカプトサリチル酸メチルエステルから製造される。

収量: 7.25g (理論値の 90%), m.p. 138~140°C。

実施例 4

8 - (2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル) - 3 - メルカブトプロピオン酸

実施例 1 と同様にして 5g (1.2 ミリモル) の 2 - フエニル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3(2H) - オン および 2g (1.9 ミリモル) の 3 - メルカブトプロピオン酸から製造される。

収量: 5.85g (理論値の 85%), m.p. 203~204°C。

実施例 5

8 - (2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル) - メルカブト酢酸エチルエステル

実施例 1 と同様にして 2g (7.3 ミリモル) の 2 - フエニル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3(2H) - オン および 1g (8.3 ミリモル) のメ

8 - (2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル) - 2 - メルカブトピリジン

実施例 1 と同様にして 2.5g (9.1 ミリモル) の 2 - フエニル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3(2H) - オン および 1.2g (10.8 ミリモル) の 2 - メルカブトピリジンから製造される。

収量: 3.2g (理論値の 91.1%), m.p. 67°C
(分解)

実施例 8

8 - [2 - (4 - ニトロフェニルカルバモイル) - フエニルセレニル] - テオフェノール

実施例 1 と同様にして 5g (15.7 ミリモル) の 2 - (4 - ニトロフェニル) - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3(2H) - オン および 1.75g (15.9 ミリモル) のテオフェノールから製造される。

収量: 5.7g (理論値の 84.8%), m.p. 60°C (分

ルカブト酢酸エチルエステルから製造される。

収量: 2.4g (理論値の 84%), m.p. 92~94°C。

実施例 6

8 - (2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル) - DL - 2 - メルカブトプロピオニルグリシン

1g (3.65 ミリモル) の 2 - フエニル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3(2H) - オン および 0.6g (5.68 ミリモル) の DL - 2 - メルカブトプロピオニルグリシンを 1.5mL のトリフルオロ酢酸に溶解しそして攪拌を室温で 1.8 時間続ける。次に、100mL の氷 / 水混合物をその溶液に添加する。得られた沈殿をジクロロメタンで抽出する。溶媒を乾燥しそして真空蒸発後、固体をエタノール / 水 (7:3) から再結晶する。

収量: 1.5g (理論値の 94%), m.p. 199°C

実施例 7

解)

実施例 9

8 - [2 - (3 - フルオロフェニルカルバモイル) - フエニルセレニル] - エチルメルカブタン

実施例 1 と同様にして 5g (17.1 ミリモル) の 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3(2H) - オン および 2.2g (35.5 ミリモル) のエチルメルカブタンから製造される。

収量: 3.9g (理論値の 64.3%), m.p. 93~95°C

実施例 10

8 - (2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル) - DL - メルカブトコハク酸

実施例 1 と同様にして 1g (3.65 ミリモル) の 2 - フエニル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3(2H) - オン および 0.55g (3.66 ミリモル) の DL - メルカブトコハク酸から製造される。

収量: 1.5g (理論値の 8.4%), m.p. 200°C (分解)

実施例 1-1

8 - (2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル) - 2 - メルカブトプロピオニルグリシン

実施例 1 と同様にして 2.9 (7.3ミリモル) の 2 - フェニル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3(2H) - オン および 1.2g (7.35ミリモル) の 3 - メルカブトプロピオニルグリシンから製造される。

収量: 3.0g (理論値の 9.4%), m.p. 199°C

実施例 1-2

8 - (2-ベンジルカルバモイル-フェニルセレニル) - メルカブト酢酸

実施例 1 と同様にして 2.88g (10.0ミリモル) の 2 - ベンジル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3(2H) - オン および 0.95g (10.3ミリモル) の メルカブト酢酸から製造される。

ル - 3(2H) - オン および 1.55g (10ミリモル) の DL - スレオ - 1,4 - ジメルカブト - 2,3 - ブタンジオールから製造される。

この物質の精製はカラムクロマトグラフィに より行われる。

収量: 0.5g (理論値の 11.6%), m.p. 78~82°C。

実施例 1-5

8 - (2-フェニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フェニルセレニル) - DL - 2 - メルカブト - プロピオニルグリシン

実施例 1 と同様にして 3.0g (9.87ミリモル) の 7 - メトキシ - 2 - フェニル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3(2H) - オン および 1.63g (10ミリモル) の DL - 2 - メルカブトプロピオニルグリシンから製造される。

収量: 4.5g (理論値の 97.6%), m.p. 242~245°C。

実施例 1-6

収量: 0.95g (理論値の 2.5%), m.p. 145~147°C

実施例 1-3

8 - (2-ベンジルカルバモイル-フェニルセレニル) - 3 - メルカブト - 1,2 - プロパンジオール

実施例 1 と同様にして 2.88g (10.0ミリモル) の 2 - ベンジル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3(2H) - オン および 1.1g (10.2ミリモル) の 3 - メルカブト - 1,2 - プロパンジオールから製造される。

収量: 2.1g (理論値の 5.3%), m.p. 187°C

実施例 1-4

8 - (2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル) - DL - スレオ - 1,4 - ジメルカブト - 2,3 - ブタンジオール

実施例 6 と同様にして 2.74g (10ミリモル) の 2 - フェニル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3(2H) - オン および 1.55g (10ミリモル) の DL - スレオ - 1,4 - ジメルカブト - 2,3 - ブタンジオールから製造される。

8 - (2-フェニルカルバモイル - 4 - クロロ - フェニルセレニル) - エチルメルカブタン

実施例 1 と同様にして 3.0g (9.72ミリモル) の 5 - クロロ - 2 - フェニル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3(2H) - オン および 1g (15.9ミリモル) の エチルメルカブタンから製造される。

収量: 3.1g (理論値の 8.6%), m.p. 163~166°C

特許出願人 アー・ナツターマン・ウント・シー・
ゲゼルシャフト・ミット・ベシユレン
クテル・ハフツング

代理人 弁理士 高木千尋
外 2 名

第1頁の続き

⑤Int.Cl. ⁴	識別記号	府内整理番号
A 61 K 31/28	ACS	7330-4C
	ADS	
	AGZ	
C 07 D 213/70		7138-4C
// C 07 D 293/06		7330-4C
⑦発明者 アルブレヒト・ヴェン		
デル		
ドイツ連邦共和国デー・7400テュービンゲン1. イム・ブ		
ケンロー-19		
⑦発明者 ヘルムート・ジース		
ドイツ連邦共和国デー・4000デュッセルドルフ。シレルシ		
ユトラーセ7		
⑦発明者 ジーグルト・ライツク		
ドイツ連邦共和国デー・5024ブルハイム2. アム・クヴェ		
ツヒエンフアウフ21		
⑦発明者 アクセル・レーマー		
ドイツ連邦共和国デー・5030ヒュルト・グロイエル. ハイ		
ンリツヒ・イミツヒ・シュトラーセ16		
⑦発明者 エーリッヒ・グラーフ		
ドイツ連邦共和国デー・5014ケルペン・ホレム. アム・ラ		
ンゲンハウ24		